



TITLE:

Cardio-protective effects of VCP modulator KUS121 in murine and porcine models of myocardial infarction(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Ide, Yuya

CITATION:

Ide, Yuya. Cardio-protective effects of VCP modulator KUS121 in murine and porcine models of myocardial infarction. 京都大学, 2020, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2020-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22314>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏 名	井 手 裕 也
論文題目	Cardio-protective effects of VCP modulator KUS121 in murine and porcine models of myocardial infarction （ マウスおよびブタ心筋梗塞モデルにおいて、VCP modulator である KUS121 は心保護効果を有する）		
（論文内容の要旨）			
<p>急性心筋梗塞の梗塞サイズを減少させ、予後を改善させる治療法は経皮的冠動脈インターベンションによる早期再灌流療法のみであるが、それでも完全に梗塞を無くすことはできない。その治療を補ってさらに梗塞サイズを減少させる新規治療法が望まれているが、未だ確立されたものはないというのが現状である。</p> <p>VCP (valosin-containing protein) は、ATPase 活性を有し、細胞内の異常蛋白質の処理など重要な役割を担う蛋白質である。 Kyoto University Substance 121 (KUS121)は、この VCP の ATPase 活性のみを選択的に低下させることを目的として開発された。これまでに KUS121 は細胞内 ATP の維持、小胞体（ER）ストレスの軽減を介して細胞死を抑制することが報告され、また生体でも KUS121 の保護効果が報告されている。KUS121 が虚血性心疾患に対しても保護効果を有するか、臨床応用も視野に入れた検討を行った。</p> <p>まず、KUS121 の心筋細胞保護効果を細胞実験で検討した。ラット心筋芽細胞 H9C2 にツニカマイシン投与、無グルコース培養、H₂O₂投与によって細胞死を誘導したところ、KUS121 は用量依存的に細胞死を抑制した。それには細胞内 ATP レベルの維持、小胞体（ER）ストレスの減少を介していた。また、XF96 細胞外フラックスアナライザーを用いたミトコンドリア機能の評価検討では、ツニカマイシン投与によって低下したミトコンドリア機能が KUS121 投与によって維持された。以上から KUS121 は ATP の維持、ER ストレスの減少、ミトコンドリア機能の保持を介して H9C2 の細胞死を抑制している可能性が示唆された。</p> <p>次に、生体での KUS121 の保護効果を検証するため、マウス虚血再灌流モデルを用いて KUS121 の投与実験を行った。KUS121 の再灌流後投与は、再灌流 7 日後の組織学的な評価では非投与群と比較して有意に梗塞領域を減少させた。また、心臓超音波による心機能評価においても、 KUS121 の再灌流後投与は非投与群と比較して有意に心機能を維持した。また、生体でも KUS121 が細胞内 ATP の維持、ER ストレスの減少を介して保護効果を有するか検討を行った。ER ストレスの評価のため、再灌流 1 時間後の心臓組織中での CHOP の発現量を測定したところ、KUS121 投与群では有意に減少していた。また、虚血再灌流モデルでの ATP の経時変化を評価するため、ATP 可視化マウスである GO-ATeam2 マウスを用いて KUS121 の投与実験を行った。虚血によって低下した ATP は、非投与群では再灌流後も低下したままであったが、KUS121 の再灌流後投与によって ATP は速やかに回復することが分かった。</p> <p>最後に臨床応用を視野に入れ、ブタ虚血再灌流モデルを用いて KUS121 の保護効果を検討した。再灌流直後に KUS121 を冠動脈内投与し、再灌流 7 日目に梗塞領域の評価を行った。TTC・エバンスブルー二重線色による組織学的な評価では、KUS121 投与によって用量依存的に梗塞領域は減少した。また、遅延造影心臓 MRI による梗塞領域の評価においても同様の結果であった。</p> <p>以上から、KUS121 は心保護効果を有することが判明し、新規の急性心筋梗塞治療法となりうることを示唆された。</p>			

（論文審査の結果の要旨）
<p>Kyoto University Substance 121 (KUS121)は Valosin-containing protein (VCP)のもつ ATPase のみを選択的に低下させることを目的として開発された小分子化合物である。</p> <p>この KUS121 が虚血性心疾患に対して保護効果を有するかについて検討を行った。まず、ラット心筋芽細胞 H9C2 を用いた検討では、ATP の維持、ER ストレスの減少、ミトコンドリア機能の保持を介して H9C2 の細胞死を抑制していることが示唆された。次に、生体での KUS121 の有効性を検証するため、マウス虚血再灌流モデルを用いた実験を行った。KUS121 の再灌流後投与は、細胞実験と同様に ATP の維持、ER ストレスの減少を介して梗塞領域を減少させ、心機能を維持させることが明らかとなった。最後に、ヒトへの治療応用のための前臨床試験として、大動物であるブタを用いた虚血再灌流モデルでの KUS121 の投与実験を行った。再灌流直後の KUS121 冠動脈内投与は、TTC・エバンスブルー二重線色による組織評価および遅延造影心臓 MRI による計測のいずれにおいても用量依存的に梗塞領域を減少させることが示された。以上の研究は KUS121 の生体における心保護効果の解明に貢献し、急性心筋梗塞に対する新規治療法の開発に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和 元年 12 月 20 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日： 年 月 日 以降